



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 02 327 A 1**

⑤ Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/215
A 61 K 31/195

⑳ Aktenzeichen: 198 02 327.8
㉔ Anmeldetag: 23. 1. 98
㉕ Offenlegungstag: 29. 7. 99

DE 198 02 327 A 1

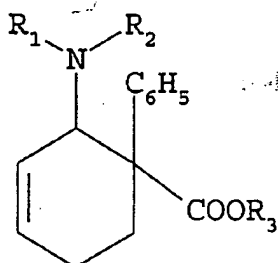
㉑ Anmelder:
Gödecke AG, 10587 Berlin, DE

㉒ Erfinder:
Brennscheidt, Ulrich, Dr.med., 79312
Emmendingen, DE

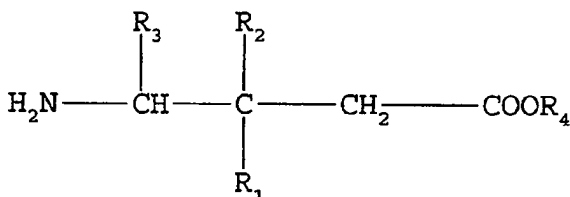
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

㉓ Synergistische Arzneimittelzubereitung mit analgetischer Wirkung

㉔ Die Erfindung betrifft synergistische Arzneimittelzubereitungen mit analgetischer Wirkung, enthaltend eine Wirkstoffkombination bestehend aus
a) einem substituierten Cyclohexen der allgemeinen Formel I



und
b) einem Glutaminsäure- bzw. Gammaaminobuttersäureanalogen der allgemeinen Formel II.



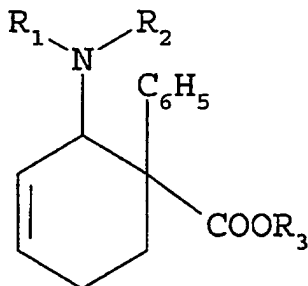
DE 198 02 327 A 1

USSN 10/734,917
Docket No. PC25870A
Express Mail No. E545392623US
FILED December 12, 2003

Beschreibung

Die Erfindung betrifft synergistische Arzneimittelzubereitungen mit analgetischer Wirkung, enthaltend eine Wirkstoffkombination bestehend aus

a) einem basisch substituierten Cyclohexen der allgemeinen Formel I

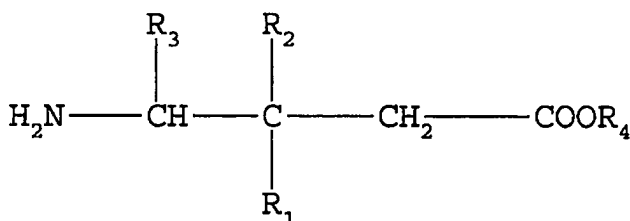


worin

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, einen Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen oder zwei miteinander verknüpfte Alkylreste und

R₃ einen Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen bedeuten und

b) einem Glutaminsäure- bzw. Gammaaminobuttersäureanalogen der allgemeinen Formel II



worin

R₁ ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen, Phenyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 C-Atomen,

R₂ Wasserstoff oder Methyl, oder

R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom Cycloalkyl mit 4 bis 6 C-Atomen bedeuten,

R₃ Wasserstoff, Methyl oder Carboxyl ist, und

R₄ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen ist sowie pharmakologisch verträgliche und pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I und II.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R₃ eine Ethylgruppe bedeuten. Besonders bevorzugt sind (±)-Ethyl-(trans-2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-trans-1-carboxylat (Tilidin) und (±)-Ethyl-(trans-2-(methylamino)-1-phenyl-3-cyclohexen-trans-1-carboxylat (Nortilidin) bzw. deren Enantiomere sowie deren Salze, bevorzugt das Hydrochlorid oder das Dihydrogenorthophosphat.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel II sind solche, in denen R₁ Wasserstoff, R₂ eine Isobutylgruppe oder R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom eine Cyclohexylgruppe und R₃ und R₄ Wasserstoff ist. Besonders bevorzugt sind Aminomethyl-1-cyclohexanecarboxylat (Gabapentin), 3-Aminomethyl-5-methylhexancarbonsäure und dessen Enantiomer (S)-3-Aminomethyl-5-hexancarbonsäure (Pregabalin).

Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bekannt aus DE 15 18 959, Verbindungen der allgemeinen Formel II sind beispielsweise in der WO 93/23383 zur Behandlung epileptische Anfälle beschrieben.

Wegen der basischen Natur der Verbindungen der allgemeinen Formel I auch direkt Salze mit den sauren Verbindungen der allgemeinen Formel II gebildet werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II sowie deren Salze bzw. Additionsalze beider können in üblichen Zubereitungen und in Mischungen mit üblichen pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln angewendet werden.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können in flüssiger oder fester Form oral, topisch oder parenteral appliziert werden. Als Injektionslösung kommt vor allem Wasser zur Anwendung, welche die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

Die Zubereitungen können als übliche galenische Formulierungen, wie z. B. Tabletten, Kapseln, Dragees, Pflaster, Emulsionen oder Salben vorliegen. Sie werden hergestellt, indem man die Verbindungen oder deren Salze in an sich bekannter Weise in einen pharmakologisch unbedenklichen Trägerstoff und gegebenenfalls geeigneten Zusätzen einarbeitet.

Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- oder Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamintetraessigsäure und deren nichttoxische Salze) sowie hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyäthylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höher-

molekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyäthylenglykol); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls noch zusätzliche Geschmacks- und/oder Süßstoffe enthalten.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, insbesondere Tilidin, besitzen eine mittlere analgetische Potenz. Die Wirkung von Tilidin läßt sich in limitierter Weise durch eine Steigerung der Dosis zwar erhöhen, jedoch muß bei stärksten Schmerzen auf höher potente Wirkstoffe, wie z. B. Morphin, gewechselt werden.

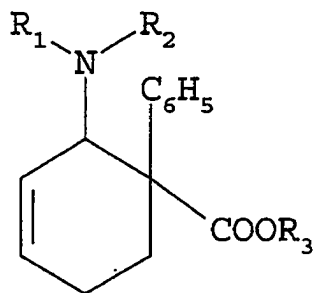
Die strukturellen Analogen der Glutamin- bzw. Gammaaminobuttersäure gemäß der allgemeinen Formel II, insbesondere Gabapentin und Pregabalin, sind bekannt für ihre Wirksamkeit bei cerebralen Krampfanfällen. Bei der klinischen Anwendung von Gabapentin stellte sich heraus, daß dieses zusätzlich eine analgetische Wirksamkeit besitzt, insbesondere bei neuropathischen Schmerzen, wobei der Wirkungsmechanismus allerdings noch ungeklärt ist.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Kombination beider Wirkstoffe eine deutlich niedrigere Dosierung als die Einzelanwendung erlaubt, wobei eine analgetische Wirkung entfaltet wird, die die Maximalwirkung der einzelnen Komponenten bei weitem übertrifft und damit überadditiv ist. Zudem wurde gefunden, daß auch eine erfindungsgemäße Wirkstoffkombination intrathekal applizierbar ist und im Gegensatz zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I, die derart verabreicht unwirksam sind, eine unerwartet hohe analgetische Wirkung entfalten, die gegenüber der normalen enteralen bzw. parenteralen Verabreichung eine weitere erhebliche Reduzierung der eingesetzten Wirkstoffmenge ermöglicht.

Mit der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination werden äußerst potente analgetische Arzneimittelzubereitungen mit minimalen Nebenwirkungen zur Verfügung gestellt, deren analgetische Potenz im Bereich von starken Opioiden wie Morphin oder Fentanyl liegt. Durch die synergistische Wirkung der Kombination, die sich vor allem auf die Verbindungen der Formel I auswirkt, kann die Dosierung dieser Komponente sehr niedrig gehalten werden. Dieses hat den zusätzlichen Vorteil, daß das Mißbrauchsrisiko erheblich reduziert wird und einer Toleranzentwicklung sowie dem möglichen euphorisierenden Effekt starker Analgetika entgegengewirkt wird. Durch die erfindungsgemäße Kombination wird deshalb ein gegenüber allen bisherigen starken Analgetika überlegenes Arzneimittel zur Verfügung gestellt, da Verbindungen der Formel II nicht diese unerwünschten Eigenschaften üblicher starker Analgetika zeigen.

Patentansprüche

1. Arzneimittelzubereitung mit analgetischer Wirkung, enthaltend eine Wirkstoffkombination bestehend aus
 - a) einem substituierten Cyclohexen der allgemeinen Formel I

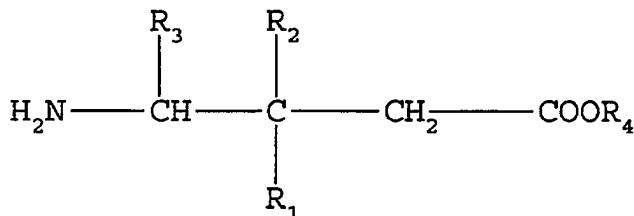


worin

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, einen Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen oder zwei miteinander verknüpfte Alkylreste und

R_3 einen Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen bedeuten und

- b) einem Glutaminsäure- bzw. Gammaaminobuttersäureanalogen der allgemeinen Formel II



worin

R_1 ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen, Phenyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 C-Atomen,

R_2 Wasserstoff oder Methyl, oder

R_1 und R_2 zusammen mit dem C-Atom Cycloalkyl mit 4 bis 6 C-Atomen bedeuten,

R_3 Wasserstoff, Methyl oder Carboxyl ist, und

R_4 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen ist

sowie pharmakologisch verträgliche und pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I und II.

2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß für Verbindungen der allgemeinen Formel I R_1

und R₂ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R₃ eine Ethylgruppe bedeuten und für Verbindungen der allgemeinen Formel II R₁ Wasserstoff, R₂ eine Isobutylgruppe oder R₁ und R₂ zusammen mit dem C-Atom eine Cyclohexylgruppe und R₃ und R₄ Wasserstoff bedeuten.

3. Arzneimittel gemäß der Ansprüche 1 oder 2, enthaltend

- a) Tilidin und/oder Nortilidin und
- b) Gabapentin und/oder Pregabalin.

4. Arzneimittel gemäß der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend die pharmakologisch wirksamsten Enantiomere der Komponenten.

5. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II gemäß der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Schmerzbehandlung.